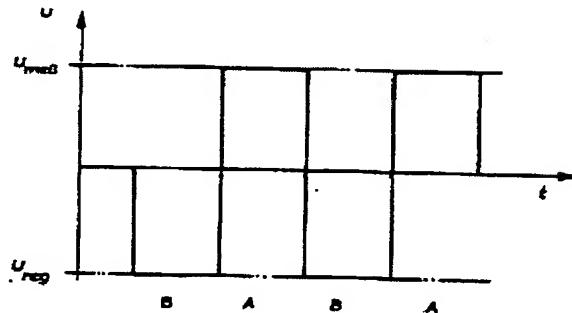


Method for continuous analysis of components of a liquid**Publication number:** DE4335241**Publication date:** 1995-04-20**Inventor:** SCHWOCK ALEXANDER DIPLOM ING (DE); ABEL PETER DIPLOM ING DR (DE)**Applicant:** EKF IND ELEKTRONIK GMBH (DE)**Classification:****- International:** C12Q1/00; G01N27/38; C12Q1/00; G01N27/30; (IPC1-7): G01N27/327**- european:** C12Q1/00B; G01N27/38**Application number:** DE19934335241 19931015**Priority number(s):** DE19934335241 19931015**Report a data error here****Abstract of DE4335241**

A known method for continuous analysis of components in liquid requires an additional reference electrode, which is made impossible by the application of highly miniaturized biosensors in the field of human medicine. By virtue of the invention, it is intended to achieve high reproducibility of the measurement results by continuous contact of the biosensor with the liquid to be analysed. The polarisation voltage applied between the working electrode and the other electrode of the biosensor is a pulsed voltage of alternating polarity, the sensor signal always being measured at the same time within a measurement interval (A). The biosensor is regenerated by a voltage pulse of the polarisation voltage with polarity opposite to the polarisation voltage in the measurement interval (A). The invention is used for analysis of components in liquids, in particular in the field of human medicine.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHE
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 43 35 241 A 1

(51) Int. Cl. 6:
G 01 N 27/327

(21) Aktenzeichen: P 43 35 241.3
(22) Anmeldetag: 15. 10. 93
(23) Offenlegungstag: 20. 4. 95

(71) Anmelder:
EKF Industrie Elektronik GmbH, 39114 Magdeburg,
DE

(74) Vertreter:
Bolschakow, J., Hochschuling. Faching.f.
Schutzrechtsw., Pat.-Anw., 39128 Magdeburg

(72) Erfinder:
Schwock, Alexander, Dipl.-Ing., 17491 Greifswald,
DE; Abel, Peter, Dipl.-Ing. Dr., 17495 Züssow, DE

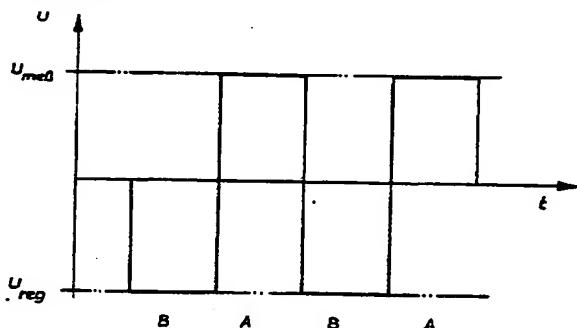
(54) Verfahren zur kontinuierlichen Analyse von Bestandteilen einer Flüssigkeit

(57) Ein bekanntes Verfahren zur kontinuierlichen Analyse von Bestandteilen in Flüssigkeiten benötigt eine zusätzliche Bezugselektrode, was die Anwendung von hochminiaturisierten Biosensoren im Bereich der Humanmedizin nicht möglich macht. Durch die Erfindung soll bei ständigem Kontakt des Biosensors mit der zu analysierenden Flüssigkeit eine hohe Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse erreicht werden.

Die zwischen Arbeits- und Gegenelektrode des Biosensors anliegende Polarisationsspannung ist eine pulsförmige Spannung wechselnder Polarität, wobei das Sensorsignal stets zum gleichen Zeitpunkt innerhalb eines Meßintervalls (A) gemessen wird. Durch einen Spannungsimpuls der Polarisationsspannung mit zur Polarisationsspannung im Meßintervall (A) entgegengesetzter Polarität erfolgt eine Regeneration des Biosensors.

Die Erfindung dient der Analyse von Bestandteilen in Flüssigkeiten, insbesondere im Bereich der Humanmedizin.

DE 43 35 241 A 1



DE 43 35 241 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontinuierlichen Analyse von Bestandteilen einer Flüssigkeit, wobei sich ein Biosensor in ständigem Kontakt mit der zu analysierenden Flüssigkeit befindet. Bevorzugtes Anwendungsgebiet der Erfindung ist die Humanmedizin, z. B. zur ständigen Überwachung des Blutzuckergehaltes.

Bekannte Verfahren zur Analyse von Bestandteilen in Flüssigkeiten mittels eines Biosensors, welcher mit einer konstanten Polarisationsspannung betrieben wird, können keine ständige Messung in der zu analysierenden Flüssigkeit durchführen. So erfordern die bekannten Verfahren mit Durchflußmeßanordnungen, z. B. aus US-PS 4 759 828, nach jeder Messung einen Reinigungsvorgang und eine Kalibrierung des Biosensors, um reproduzierbare Meßergebnisse zu erhalten. Bei ständiger Messung mittels eines Biosensors kommt es innerhalb kurzer Zeit zur Ausbildung eines Störfilms auf der Elektrodenoberfläche, so daß keine reproduzierbaren Messungen mehr möglich sind.

Um diesen zwangsläufigen Effekt beim ständigen Betrieb eines Biosensors zu beseitigen, wurde in der DE-OS 38 22 911 eine Elektrodenaufrischchanordnung vorgeschlagen, welche unter Verwendung einer Bezugs-elektrode, einer zweiten Konstantspannungsversorgung und einer Wähleinrichtung vor jeder Messung eine Auffrischung der Aktivität der Arbeitselektrode bewirkt. Zu diesem Zweck wird zwischen Arbeitselektrode und Bezugselektrode eine Spannung umgekehrter Polarität gegenüber der Polarität der Spannung zwischen Arbeits- und Gegenelektrode beim Meßvorgang angelegt und somit der Störfilm auf der Oberfläche der Arbeitselektrode beseitigt. Nachteilig bei dem Verfahren nach DE-OS 38 22 911 ist, daß aufgrund der zusätzlichen Bezugselektrode eine Hochminiaturisierung des Biosensors zur Verwendung in der Humanmedizin nicht möglich ist und eine zweite Konstantspannungsversorgung notwendig ist.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur kontinuierlichen Analyse von Bestandteilen einer Flüssigkeit mittels eines Biosensors zu schaffen, wobei im Ergebnis einer biochemischen Reaktion bzw. einer Enzymreaktion ein Sensorsignal gemessen wird, welches zur Bestimmung des entsprechenden Bestandteils der Flüssigkeit dient. Dabei soll eine hochminiaturisierbarer Biosensor, welcher sich für den Einsatz in der Humanmedizin eignet, verwendet werden können und die Stabilität des Biosensors bei gleichzeitiger Verkürzung der Einlaufzeit erhöht sowie seine Empfindlichkeit langzeitig erhalten bleiben.

Die Aufgabe der Erfindung wird mit den im Anspruch 1 genannten kennzeichnenden Merkmalen gelöst. Vorteilhafte Ausbildungen der Erfindung sind in den Unter-ansprüchen 2 und 3 aufgeführt. Nachfolgend soll die Erfindung anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert werden.

Dabei zeigen

Fig. 1 den erfundungsgemäßen Verlauf der Polarisationsspannung,

Fig. 2 den Verlauf der Polarisationsspannung mit zusätzlichem Erholungsimpuls und Ladeimpuls,

Fig. 3 den Verlauf des Sensorsignals bei Verwendung der Polarisationsspannung nach Fig. 2.

Erfundungsgemäß ist die zwischen Arbeits- und Ge- genelektrode des Biosensors anliegende Polarisations- spannung eine pulsförmige Spannung wechselnder Po- larität. Gemäß Fig. 1 ist die Polarisationsspannung eine

rechteckförmige Spannung wechselnder Polarität, welche abwechselnd aus einem positiven Spannungsimpuls im Meßintervall A und einem negativen Spannungsimpuls im Regenerationsintervall B besteht. Im Meßintervall A bildet sich vor der Arbeitselektrode des Biosensors eine elektrochemische Doppelschicht und es erfolgt eine Adsorption von Ionen an der Elektrodenoberfläche. Zu einem definierten Zeitpunkt $t_{meß}$ während der Dauer des Meßintervalls A erfolgt die Messung des Sensorsignals $I_{meß}$. Im nachfolgenden Regenerationsintervall B werden bei negativer Polarisationsspannung die chemisorbierten Ionen von der Oberfläche der Arbeitselektrode gelöst und gleichzeitig die elektrochemische Doppelschicht abgebaut. Bei der Anwesenheit von Chloridionen kann dabei gleichzeitig eine Regeneration der Gegenelektrode durch eine polarisationsbedingte Neubildung z. B. einer Silberchloridschicht erfolgen. Aufgrund der Messung des Sensorsignals $I_{meß}$ stets zum gleichen Zeitpunkt $t_{meß}$ innerhalb des Meßintervalls A und der beschriebenen Regenerationseffekte werden eine sehr kurze Einlaufzeit des Biosensors und eine hohe Langzeitstabilität und Empfindlichkeit erreicht.

Gemäß Fig. 2 kann eine weitere Verkürzung der Einlaufzeit des Biosensors erfolgen, indem das Meßintervall A aus einem Meßimpuls A1 und einem vorgelagerten Ladeimpuls A2 besteht. Dabei weist der Ladeimpuls A2 einen höheren Spannungswert U_L als den Spannungswert $U_{meß}$ des Meßimpulses A1 auf. Die Messung des Sensorsignals $I_{meß}$ erfolgt dabei während der Dauer des Meßimpulses A1 stets zum gleichen Zeitpunkt. Durch den Ladeimpuls A2 wird eine beschleunigte Ladung der elektrochemischen Doppelschicht bewirkt und somit die Einlaufzeit des Biosensors verkürzt.

Gemäß Fig. 2 ist durch einen dem Regenerationsintervall B1 folgenden Erholungsimpuls B2 eine weitere Verbesserung der Signalstabilität des Biosensors möglich. Da der Erholungsimpuls B2 einen Spannungswert gleich Null besitzt, kann sich vor der Arbeitselektrode ein Ionengleichgewicht (Ausgleich der Ionenkonzentration durch Diffusion) einstellen.

Aus Fig. 3 ist das Antwortverhalten des Sensorsignals I bei Verwendung der Polarisationsspannung nach Fig. 2 zu erkennen. Der Zeitpunkt $t_{meß}$ zu welchem das Sensorsignal $I_{meß}$ gemessen wird, wird so gewählt, daß am Biosensor ein konstantes Sensorsignal I vorliegt.

Die Zeitdauer des Regenerationsintervalls B bzw. B1 und des Meßintervalls A sowie die Höhe des negativen Spannungsimpulses im Regenerationsintervall B bzw. B1 und die der positiven Spannungsimpulse A1 bzw. A2 sind abhängig von den spezifischen Eigenschaften des Biosensors, wie Elektrodenmaterial, Bauform, Geometrie und Oberflächengröße der Einzelelektroden des Biosensors sowie der Betriebsweise des Biosensors, und müssen entsprechend dem jeweiligen Anwendungsfall optimiert werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur kontinuierlichen Analyse von Bestandteilen einer Flüssigkeit mittels eines im ständigen Kontakt mit der zu analysierenden Flüssigkeit stehenden Biosensors, vorzugsweise einer Enzymelektrode, wobei an den Elektroden des Biosensors eine Polarisationsspannung anliegt, und im Ergebnis der biochemischen Reaktion bzw. der Enzymreaktion ein Sensorsignal zur Bestimmung des entsprechenden Flüssigkeitsbestandteils gemessen wird, dadurch gekennzeichnet, daß die den Bio-

3.

sensor betreibende und zwischen einer Arbeits- und einer Gegenelektrode liegende Polarisations- spannung eine pulsförmige Spannung wechselnder Polarität ist, wobei zum ständig gleichen Zeitpunkt während der Dauer eines Meßintervalls (A) das 5 Sensorsignal ($I_{meß}$) gemessen wird und in einem anschließenden Regenerationsintervall (B) ein Spannungsimpuls mit entgegengesetzter Polarität als im Meßintervall (A) eine Regeneration des Bio-

10

sensors bewirkt.
2. Verfahren zur kontinuierlichen Analyse von Be- standteilen einer Flüssigkeit nach Anspruch 1, da- durch gekennzeichnet, daß das Meßintervall (A) aus einem Ladeimpuls (A2) und einem nachfolgen- den Meßimpuls (A1) besteht, wobei der Ladeimpuls 15 (A2) einen höheren Spannungswert (U_L) als der Meßimpuls (A1) aufweist.

3. Verfahren zur kontinuierlichen Analyse von Be- standteilen einer Flüssigkeit nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen Regene- 20 rationsintervall (B) und Meßintervall (A) am Bio- sensor ein Erholungsimpuls (B2) anliegt, in wel- chem die Polarisationsspannung gleich Null ist.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

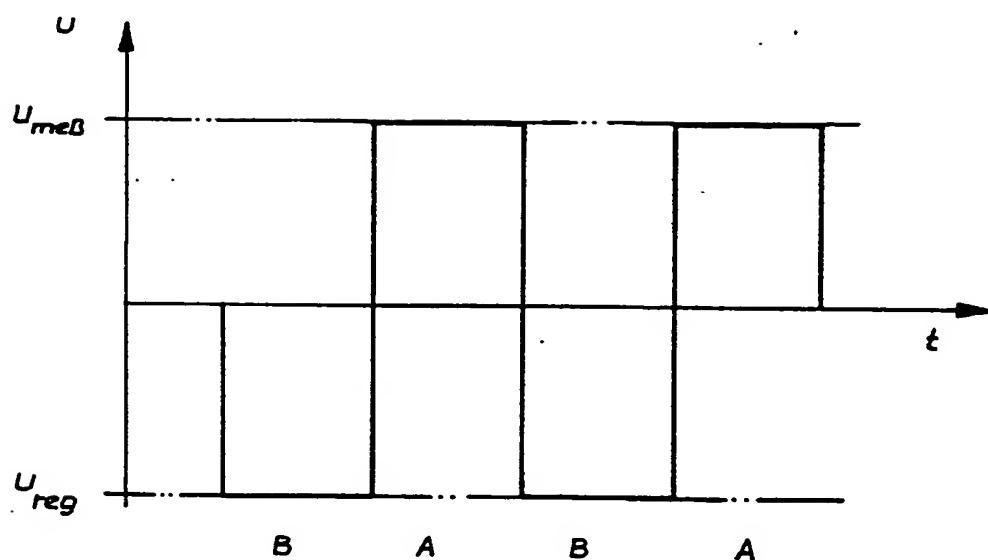


Fig. 1

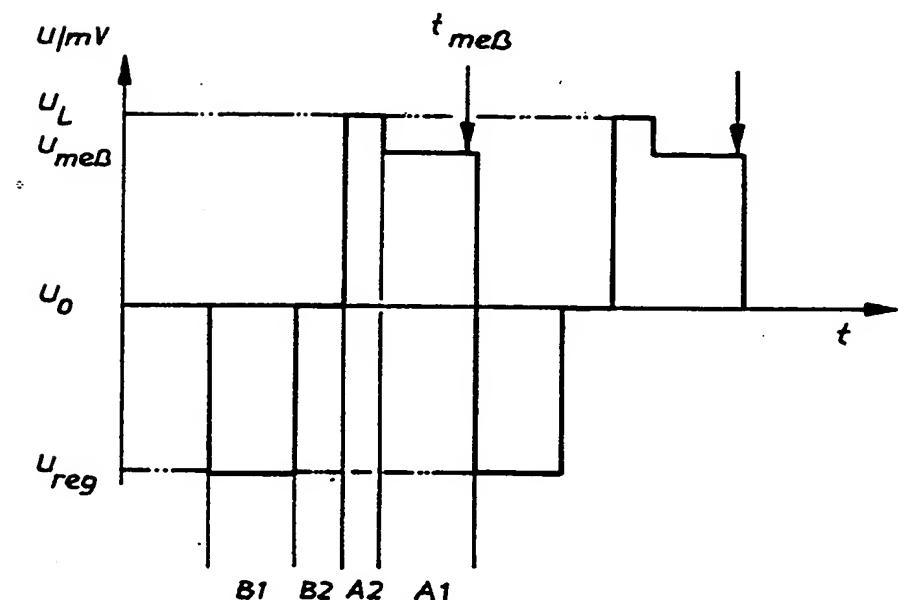


Fig. 2

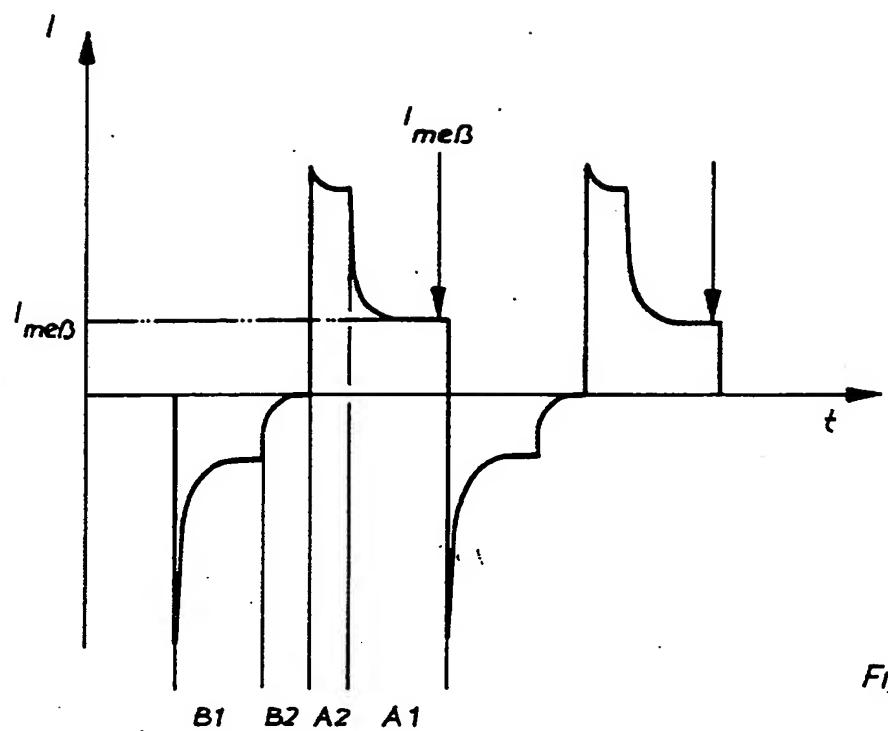


Fig. 3